

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-56427

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/395  
// C 07 D 293/10

識別記号  
A B G

庁内整理番号  
6408-4C  
7306-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)4月5日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ 2-フェニル-1,2-ベンズイソセレンゾール-3(2H)-オン含有医薬製剤

ン51ヴィルチヨヴシユトラーセ  
20番

⑯ 特 願 昭56-112077

⑰ 出 願 昭56(1981)7月16日

優先権主張 ⑱ 1980年7月17日 ⑲ 西ドイツ  
(DE) ⑳ P3027073.6

㉑ 発 明 者 マルセル・レンソン  
ベルギー国(ペー-4500)ジュ  
ピーユ・アベヌドラルセリール  
(番地なし)

㉒ 発 明 者 オイゲン・エツチエンベルク  
西ドイツ国(デー-5000)ケル

㉓ 発 明 者 ヨハネス・ヴィンケルマン  
西ドイツ国(デー-5000)ケル  
ン90フランクフルターシュトラ  
ーセ269番

㉔ 出 願 人 アー・ナッターマン・ウント・  
ツイー・ゲゼルシャフト・ミツ  
ト・ベシユレンクテル・ハフツ  
ング  
西ドイツ国(デー-5000)ケル  
ン30ナッターマンアレー1番

㉕ 代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 2-フェニル-1,2-ベンズイ  
ソセレンゾール-3(2H)-オン  
含有医薬製剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル-1,2-ベンズイソセレンゾール-3(2H)-オンを活性成分としてなることを特徴とする、リウマチ性疾患の治療のための医薬製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は活性成分として既知化合物2-フェニル-1,2-ベンズイソセレンゾール-3(2H)-オンを含有しているヒトあるいは動物のための治療用薬剤中における使用に関する。

本発明による医薬製剤は多くの疾患の治療、例えば感染性疾患の予防および治療において、悪性の腫瘍の治療に、免疫系の刺激のために、

あるいは、ダブリュー・クラウス(W. Krauss)

およびピー・エーメ(P. Oehme)両氏により「Das Deutsche Gesundheitswesen」第34(3)巻第1713~1718頁(1979年)および同第34(37)巻第1769~1773頁(1979年)に規定されるセレン欠乏により惹起される疾患の治療に使用することができる。

しかしながらこの新規な医薬製剤はそれらの抗動脈硬化のおよび抗炎症の性質を特徴とする。これらは特に関節症あるいは慢性的多発性関節炎のようなリウマチ性疾患の治療に有用である。この新規な医薬製剤はその活性成分が低い毒性しか有していないので特に良好であり、そして既知の抗炎症剤と対照的に、潰瘍の形成あるいは胃腸刺激をひき起さない。

この新規な医薬製剤の優れた抗炎症性質および高い相容性は例えば以下の試験法において判

定された。

### 1. ラットの肉趾浮腫試験

消炎性質はヒルブレヒト氏 (Hillebrecht)

「[Arzneim. Forsch.] 第4巻第607頁 (1954年)」によるラットの肉趾浮腫試験において測定される。この試験においては、浮腫の形成は各体重200~250gのラットの後肢肉趾の一方にカラゲニン (0.9% NaCl溶液中0.5%) を各肉趾について溶液0.1mlの量で足趾下に注射することにより引き起される。一般に体重1kg当り10mlの容量より大きくあるべきでない量の試験化合物を投与したのち、肉趾の容量を排水量によつて測定する。試験化合物の投与3時間後に最終容量を測定する。試験は各投薬量当り同性の10匹の試験動物および10匹の対照動物を用いて行われそしてもう一方の性の同数の動物を用いて反復される。評価のためには浮腫

レットが結合組織中に肉芽腫の形成を引き起す。試験動物を殺したのち、肉芽腫を分離しそして回収しそして湿潤もしくは乾燥組織として重量をはかる。消炎剤の抗増殖作用は未処置の対照動物に比較してより低い肉芽腫重量で表わされる。

表 2

#### 抗増殖作用

	2-フェニル-1,2- ベンズイソセレンゾ ール-3(2H)-オン			インドメタシン		
投薬量(mg/kg, 経口)	0.1	1	10	1	3.2	5.6
肉芽腫重量の減少%	-22	-21	-20	-21	-7	-6

### 3. 補助薬関節炎

この試験([Proc Soc Exp. Biol.]第91巻第95~101頁 (1956年))においては各投薬量当り各体重120~150gを有する10匹のウイスター系ラットが使用される。対照群として同数の

形成の抑制百分率が対照群に対して測定される。

以下の試験値が測定される。

表 1

#### ラットにおける浮腫抑制

	2-フェニル-1,2- ベンズイソセレンゾ ール-3(2H)- オン			インドメタシン		
投薬量(mg/kg, 経口)	0.1	1.0	10	3.8	5.6	8.3
抑制効果%	-1	-57	-40	-26	-45	-57
投薬量(mg/kg, 筋肉内)	0.1	1.0	10	1	3	10
抑制効果%	-23	-62	-35	-9	-23	-33

### 2. アール・マイヤー (R. Meier) 氏他による肉芽腫試験 (綿ペレット試験)

この試験([Experientia]第6巻第469頁 (1950年)参照)においては、はず油(croton oil)を含浸されている綿ペレットを試験動物(ラット)の皮下に移植し、そこで含浸された綿ペ

動物が用いられる。関節炎はフロインドアジュバンド0.5mlの足趾下注射により引き起される。試験期間は17日間である。試験の開始時にすべての4本の足の肉趾の容量を出発値として測定する。容量はさらに試験の第8日、第14日および第17日目に測定する。評価においては試験の始めおよび終りの時点での肉趾容量の間の差を試験群および対照群の両方について測定する。試験結果すなわち肉趾容量の生長の抑制は百分率にて表わされる。

表 3

#### ラット経口での補助薬関節炎

	2-フェニル-1,2- ベンズイソセレンゾ ール-3(2H)-オン			インドメタシン		
投薬量(mg/kg, 経口)	0.1	1	10	0.1	1	10
抑制効果%						
注射後第7日目	-22	-46	-30	-32	-50	致死
注射後第14日目	-10	-36	-22	-25	-40	致死
注射後第17日目	-13	-33	-24	-37	-40	致死

表3における結果は2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンが実質上改良された治療範囲により特徴づけられることを示している。比較的高い投薬量においてすら何らの毒性作用も起らない。

#### 4. 潰瘍試験

潰瘍形成の測定はウィットル(W.J.R. Whittle)氏の「Brit. J. Pharmacology」第55巻242～243頁(1975年)、マリアーニ(L. Mariani)氏の「Europ. J. Toxicol. Environ.」第8巻第335～339頁(1975年)およびメングイ(P. Menguy)氏等の「Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.」第125巻第1108頁の記載により行われる。この試験においては各120～150gの重量のウイスター系ラットの雌10匹および雄10匹が用いられ、そしてこれらは2日間炭化水素のみを与えられそしてしかる後16時間食餌を与えることなく

保たれる。胃の出血性潰瘍の形成は試験されるべき化合物の経口投与により刺激される。おむの3時間半後、試験動物を殺し、胃を分離し大腸に沿って開きそしてポリスチロールプレートに貼定する。試験群および対照群の両方における平均潰瘍形成の数および寸法を測定する。治療上入手できる非ステロイド系のすべての既知消炎剤はこれらの条件下に治療量の範囲内で胃の粘膜に潰瘍を生ずる。

表 4

#### ラットにおける潰瘍形成

	2-フェニル-1,2- ベンズイソセレナゾ ール-3(2H)-オン			インドメタシン		
投薬量(mg/kg, 経口)	1	10	100	32	56	75
有効性	0	0	0	++	+++	+++

(注) 0 = 何ら潰瘍形成なし

+ = 中程度の潰瘍形成

++ = かなりの潰瘍形成

+++ = 非常に強い潰瘍形成

表 5

#### 毒性

2-フェニル-1,2- ベンズイソセレナゾ ール-3(2H)-オン	インドメタシン
---	---------

#### a) ラット(経口)

投薬量(mg/kg)	4,600	38
致死率(%)	0	50

#### b) マウス(経口)

投薬量(mg/kg)	>2,150	19
致死率(%)	0	50

活性化合物たる2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンはそれ自体知られており(例えば「Ber.」第57巻第1080頁(1924年)参照)そしてそれ自体既知の方法(「Bulletin de la Soc. Chin. de France」1976

年(7/8)第1124～1126頁)により、2-メチルセレンノ-N-フェニル-ベンズアミドを五塩化磷との反応に付しそして得られる生成物を加水分解に付すことにより製造されうる。

活性成分として2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンを含有している本発明による新規な医薬製剤を製造するには、この活性成分はそれ自体で使用されるかあるいは通常の薬剤担体物質と組み合わせて使用されてよくそして通常通りに製剤化される。ヒトあるいは動物の疾病の治療のための医薬に使用するためには、活性化合物は充分な血液中レベルもしくは組織中レベルの形成および維持がそれにより得られる限りいずれの既知の形で投与されてもよい。従つて、適当な投薬量を経口あるいは直腸あるいは非経口投与することが可能である。単位投薬量投与のための医薬製剤は錠剤、粒

錠、カプセル、坐薬、顆粒、溶液、乳剤、懸濁液、ゾルあるいはゲルのようなものが好ましい。投薬量は一般に1日当り10~1000mg、好ましくは1日当り30~300mgでありそして単一量あるいは何回かの投薬好ましくは1日当り2~3回の投薬で投与されてよい。

錠剤、カプセル、顆粒あるいは粉末のような経口投与されるべき医薬製剤に使用されうる適当な担体物質は炭酸カルシウム、磷酸カルシウム、でんぷん、糖、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム、セラチン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ソルビトール、微晶質セルロース、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、セラック等である。錠剤は通常の方法で被覆されてよい。経口投与のための液体医薬製剤は水性もしくは油性の懸濁液あるいは溶液、シロップ等であつてよい。これ

らは通常の方法で製造される。注射可能な製剤は水性もしくは油性の懸濁液あるいは溶液、元換剤を含有している粉末状生成物あるいは投与前に溶解される凍結乾燥生成物であつてよい。これらの生成物はまた熟知方法によつても製造される。

本発明による医薬生成物はまた直腸投与用の坐薬であつてよく、これらはこの目的に知られている薬剤学上受容されうる担体物質例えばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナツツバター、ウイテプソール(Witepsol)(登録商標)等を含有してよい。外用医薬製剤は通常成分を用いて通常の方法で軟膏あるいはクリームとして製造されるのが好ましい。

#### 実施例1 錠剤

2-フェニル-1,2-ベンズイソセ ナゾール-3(2H)-オン	30mg
------------------------------------	------

乳 糖	150mg
結晶状セルロース	50mg
カルシウムカルボキシメチルセルロース	7mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

結晶状セルロース	56mg
コロイド状シリカ	2mg

上記成分を混合しそして通常通りに顆粒化しそして硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

上記の成分を混合しそして通常の方法を用いて通常の方法で錠剤に圧縮する。所望ならば、錠剤を通常のコートイングで被覆してよい。

#### 実施例2 錠剤

2-フェニル-1,2-ベンズイソセ ナゾール-3(2H)-オン	50mg
微結晶状セルロース	150mg
クチナ(Cutina)HR	15mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフ タレート	20mg

#### 実施例3 カプセル

2-フェニル-1,2-ベンズイソセ ナゾール-3(2H)-オン	30mg
乳 糖	102mg

#### 実施例4 カプセル

2-フェニル-1,2-ベンズイソセ ナゾール-3(2H)-オン	50mg
タルク	5mg
エアロシル200	10mg

を混合し、顆粒化しそして硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

特許出願人	アー・ナツターマン・ウント・ ツイー・ゲゼルシャフト・ミッ ト・ベシュレンクテル・ハフツ ング
-------	--

代 理 人	弁理士 山 下 白
-------	-----------